

# 血液疾患の分子標的治療

高 橋 正 知

## 1. はじめに

がん、自己免疫疾患および臓器移植などに対し、特有あるいは過剰に発現している特定の標的（分子）の機能を抑える薬剤による治療を分子標的治療と呼んでいる。1980年代ころから、その先駆けとも言える腫瘍関連抗原に対する抗体療法がマウスモノクローナル抗体を用いて行われた。その後、マウス抗体の定常領域を人由来に置き換えたキメラ抗体が開発され、CD20受容体に特異的に結合するキメラ抗体医薬品であるリツキシマブが1997年から臨床で用いられた。非Hodgkinリンパ腫の標準治療であったCHOP療法（C：シクロホスファミド，H：ドキシソルビシン，O：ビンクリスチン，P：プレドニゾン）にリツキシマブを加えたR（リツキサン）-CHOP療法により治療成績の大幅な改善が得られ、悪性リンパ腫 malignant lymphoma（ML）の治療には不可欠な薬剤となった。

一方、1990年代ころからメシル酸イマチニブ（チロシンキナーゼTKI阻害薬）やゲフィチニブなどの低分子化合物が臨床で使用されるようになった。特にメシル酸イマチニブは、慢性骨髄性白血病 chronic myelogenous leukemia（CML）の慢性期の5年生存率を90%以上に改善し、分子標的薬の評価を飛躍的に高めることとなり、それまでのCML治療の主流であった造血幹細胞移植を抑えて第一選択薬となっている。さらに、イマチニブ耐性の症例に対しては、ダサチニブ、ニロチニブおよびボスニチブなど

の第2世代のTKI阻害薬により克服されつつある。

その後、続々と種々のがんに対する分子標的薬が臨床に用いられているが、それらの効果を高めるために、抗体に細胞毒性物質のみならず放射性同位元素などを結合させた融合抗体（抱合薬）などが開発されている。

本稿では、血液疾患（造血器悪性腫瘍）に対する分子標的薬による治療と開発中のおもな分子標的薬の臨床研究の成果について概説する。

## 2. 分子標的薬の分類とその作用機序

分子標的薬には大きく分けて、低分子薬（低分子医薬品—主に低分子化合物）と抗体薬（抗体医薬品—主にモノクローナル抗体）の2つに分けられる。

### （1）低分子医薬品（表1）

分子量が300から500と小さいため、血液脳関門を通り、さらに細胞膜の中や核にまで入り込むことができ、標的となるタンパク質に結合して細胞の働きを止めることによりその効果が発揮される薬剤である（図1）。TKI阻害薬にはCMLに投与される第一世代のイマチニブ（商品名：グリベック®）、第二世代のダサチニブ（商品名：スプリセル®）、ニロチニブ（商品名：タシグナ®）、さらにボスチニブ（商品名：ボシュリフ®）があり、治療抵抗性、再発・難治性に用いられる。

TKIとは、タンパク質のチロシン残基をリン酸エステル化する酵素で、細胞の分化・増殖、免疫細胞などのシグナル伝達に重要な役割を果

表 1 低分子医薬品

	名称 (商品名)	適応となる疾患	標的 (分子)
チロシンキナーゼ阻害薬	イマチニブ (グリベック)	●慢性骨髄性白血病 ●C-KIT 間質腫瘍 ●フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	BCR-ABL C-KIT BCR-ABL
	ダサチニブ (スプリセル)	●イマチニブ抵抗性慢性骨髄性白血病 ●再発, 難治性急性リンパ性白血病	BCR-ABL
	ニロチニブ (タシグナ)	●イマチニブ抵抗性慢性骨髄性白血病	BCR-ABL
	ボスチニブ (ボシユリフ)	●前治療薬に抵抗性または不耐容の慢性骨髄性白血病の治療	BCR-ABL
未分化リンパ腫キナーゼ	クリゾチニブ (ザーコリ)	●悪性リンパ腫 ●肺がんの非小細胞癌	ALK
ヤヌスキナーゼ阻害薬	ルキシロチニブ (ジャカビ)	●骨髄増殖性腫瘍 (真性赤血球増加症, 本態性血小板血症, 原発性骨髄線維症)	JAK2
プロテアソーム阻害剤	ボルテゾミブ (ベルケイド)	●多発性骨髄腫	プロテアソーム
	カルフィルゾミブ (カイプロミス)	●多発性骨髄腫	プロテアソーム
ビタミン A 誘導体	トレチノイン (ベサノイド)	●急性前骨髄球性白血病	PMR-RAR $\alpha$
	タミバロテン (アムノレイク)	●急性前骨髄球性白血病	PMR-RAR $\alpha$

分子標的薬作用メカニズム

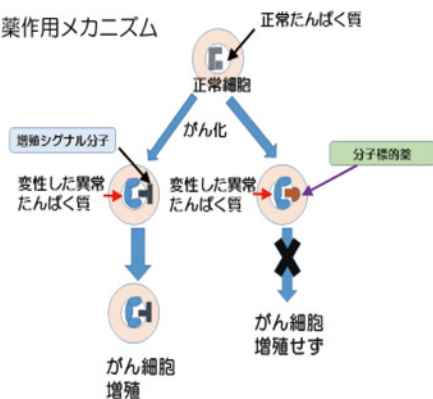


図 1 低分子薬の作用機序

たしている。これらシグナル伝達系の欠損が多くのがん疾患の進展に関わっている。

Anaplastic lymphoma kinase (ALK) を標的とする未分化リンパ腫キナーゼとしてはグリソチ

ニブ (商品名: ジカディア<sup>®</sup>) がある。ヤヌスキナーゼ JAK 阻害薬にはルキシロチニブ (商品名: ジャカビ<sup>®</sup>) があり, JAK2 陽性の骨髄増殖性腫瘍 myeloproliferative neoplasm (MPN) に投与されている。プロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブ (商品名: ベルケイド<sup>®</sup>), カルフィルゾミブ (商品名: カイプロリス<sup>®</sup>) は多発性骨髄腫 multiple myeloma (MM) に投与される。トレチノイン (商品名: ベサノイド<sup>®</sup>) はビタミン A の誘導体で, 急性前骨髄球性白血病 acute promyelocytic leukemia (APL) のほぼ全例に発現している PMR-RAR $\alpha$  融合遺伝子により産生される細胞増殖を促すタンパクを抑制することにより効果を発揮する。その治療成績は目を見張るもので, 従来, 急性骨髄性白血病 acute myelogenous leukemia (AML) のなかでも治療が困難であった APL がほぼ治癒でき

ようになった薬剤である。トレチノイン耐性あるいは難治性となった場合にはタミバロテン（商品名：アムノレイク®）が用いられる。

## （2）モノクローナル抗体（表 2）

CD20 は正常細胞やがん細胞に関係なく B 細胞の細胞表面に発現しており、この CD20 に対して特異的に結合するモノクローナル抗体を作用させると、補体を介した細胞融解やマクロファージ・ナチュラルキラー細胞を介した細胞破壊 antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) 作用によって細胞死が生じる。ML で CD20 を発現している B 細胞性非ホジキンリンパ腫にモノクローナル抗体を結合させると、B 細胞が死んで抗腫瘍効果が出現する（図 2）。このような作用をする薬としてはリツキシマブ（商品名：リツキサン®）があり、マウスとヒトとのキメラ抗体（マウス抗体の可変部だけをヒト抗体の定常部に導入した抗体で、可変部はマウス由来、定常部はヒト由来の抗体）である（図 3）。ブレンツキシマブ ベド

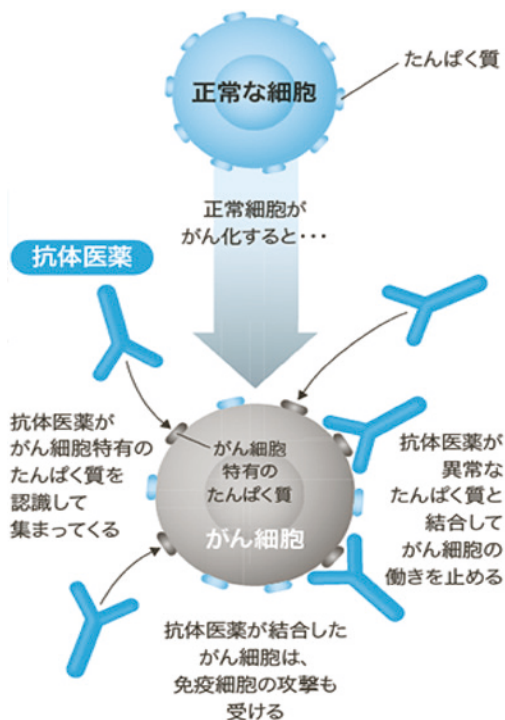


図2 抗体薬の作用機序

表2 モノクローナル抗体

	名称（商品名）	適応となる疾患	標的（分子）
マウス抗体	イブリツモマブ チウキセタン（ゼヴァリン）	●低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ●マントル細胞リンパ腫	CD20 受容体
キメラ抗体	リツキシマブ（リツキサン）	●B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ●B 細胞性慢性リンパ性白血病 ●B 細胞前リンパ球性白血病 ●関節リウマチ ・多発血管炎性肉芽腫症	CD20 受容体
	ブレンツキシマブ ベドチン（アドセトリス）	●悪性リンパ腫	CD30 受容体
ヒト化抗体	トシリズマブ（アクテムラ）	●関節リウマチ ・キャッスルマン病	IL-6 受容体
	ゲムツズマブ オゾガマイシン（マイロタゲ）	●再発、難治性 CD33 陽性の急性骨髄性白血病	CD33 受容体
	モガムリズマブ（ボテリジオ）	●成人 T 細胞白血病	CCR4 受容体
	エクリズマブ（ソリリス）	●発作性夜間ヘモグロビン尿症	C5 受容体
	アレムツズマブ（マブキャンパス）	●慢性リンパ性白血病	CD52 受容体
	イノツズマブ オゾガマイシン	●慢性リンパ性白血病（フェーズ III）	CD22 受容体
ヒト型抗体	オフアツムマブ（アーゼラ）	●B 細胞性慢性リンパ性白血病	CD20 受容体

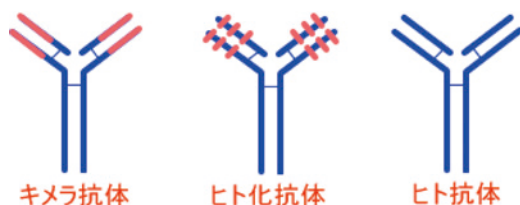


図3 モノクローナル抗体の種類

チン（商品名：アドセトリス<sup>®</sup>）は CD30 を標的としており、CD30 を発現している ML に投与され、マウス抗体であるイブリツモマブ チウキセタン（商品名：ゼヴァリン<sup>®</sup>）は、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫やマントルリンパ腫に対して有効である。ヒト化抗体（超可変部は抗原と直接結合する部分であり、超可変部だけをマウス型にした抗体）であるトシリズマブ（商品名：アクテムラ<sup>®</sup>）は IL-6 受容体に対する抗体で、キャスルマン病に有効である。ゲムツズマブ オゾガマイシン（商品名：マイロターゲット<sup>®</sup>）は CD33 に対する抗体で、再発・難治性の CD33 陽性 AML に投与されるが、その他イマチニブ耐性の APL などにも効果を認めている。モガムリズマブ（商品名：ポテリジオ<sup>®</sup>）は抗 CC ケモカイン受容体（CCR）4 ヒト化モノクローナル抗体であり、成人 T 細胞白血病の治療に用いられている。エクリズマブ（商品名：ソリリス<sup>®</sup>）は補体の C5 領域を標的とし、発作性夜間ヘモグロビン尿症に用いられ、きわめて効果が高く、溶血発作がほぼ抑えられる。アレムツズマブ（商品名：マブキャンパス<sup>®</sup>）は慢性リンパ性白血病 chronic lymphocytic leukemia (CLL) で発現している CD52 を標的とし、また、イノツズマブ オゾガマイシンはまだフェーズ III の段階であるが、CLL に用いられている。オフアツムマブ（商品名：アーゼラ<sup>®</sup>）はヒト（型）抗体（免疫グロブリン遺伝子をノックアウトしたマウスと、ヒト免疫グロブリン遺伝子を導入したマウスを交配させると、ヒト免疫グロブリンだけを産生するマウスができることがあるが、ヒト免疫グロブリンを

産生するマウスから調整した抗体）であり CD20 を標的として B 細胞性 CLL に投与される。

### （3） 分子標的薬の作用機序

分子標的薬の作用機序には、シグナル伝達阻害、血管新生阻害および細胞周期調整の 3 つが考えられている。

#### ① シグナル伝達阻害

細胞分裂や増殖などの過程ではシグナル伝達が必要不可欠であるが、このシグナル伝達系を阻害すると細胞増殖が抑制される。分子標的薬は、がん細胞に高発現しているシグナル伝達系に作用することで抗がん作用を示す。分子標的薬のターゲットとして重要であるチロシンキナーゼは、このシグナル伝達系に関わっている。上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブ（商品名：イレッサ<sup>®</sup>）、エルロチニブ（商品名：タルセバ<sup>®</sup>）、セツキシマブ（商品名：アービタックス<sup>®</sup>）、およびパニツムマブ（商品名：ベクティビックス<sup>®</sup>）などがあり、非小細胞肺癌や大腸がんの治療に用いられている。また、受容体型チロシンキナーゼであるヒト上皮増殖因子受容体 2 型（HER2）は HER2/neu (erbB-2) という遺伝子によってコードされており、この遺伝子に変異が起きることで HER2 が過剰に発現するようになる。HER2 は正常細胞においてもわずかに存在しており、心臓・神経の発達や細胞増殖・分化に関与している。そのため、HER2 の過剰発現により細胞の増殖や分化が促進され、乳がんなどが発症する。さらに、ヒト上皮増殖因子受容体 2 型（HER2）阻害薬としてはトラスツズマブ（商品名：ハーセプチン<sup>®</sup>）がある。CLL や約 3 割の急性リンパ性白血病 acute lymphoblastic leukemia (ALL) では、Ph (Philadelphia: フィラデルフィア) 染色体 (22 番染色体と 9 番染色体が互いに入れ替わる相互転座) が出現しており、22 番染色体には bcr 遺伝子、9 番染色体には abl 遺伝子という領域

がある。相互転座によって遺伝子が融合し、bcr-abl という新しい遺伝子領域ができ、bcr-abl というタンパクがつくられ、シグナル異常が起き細胞が増殖する。bcr-abl はチロシンキナーゼ活性が亢進しており、グリベックがこれを抑制する作用を有する。

## ② 血管新生阻害

細胞が必要とする栄養や酸素などは、血管を流れる血液から運ばれてくる。細胞増殖を行う際はより多くの栄養を必要とするため、がん細胞は栄養を効率よく取り入れるために新しく血管を作る（血管新生）。この血管新生を阻害すれば、がん細胞は栄養不足となり細胞増殖が抑えられる。血管新生に関与するタンパク質の一つとして血管内皮細胞増殖因子 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) がある。この VEGF を阻害すると血管新生が抑制されてがん細胞に栄養が送られなくなって、がん細胞の増殖速度が低下する。このような作用をする薬としてはベバシズマブ（商品名：アバスチン®）がある。なお、分子標的薬の分類には当てはまらないが、免疫調整薬であるサリドマイド（商品名：サレド®）は、血管新生を抑制することにより抗腫瘍効果を発揮し、多発性骨髄腫の治療に用いられている。

## ③ 細胞周期調節

細胞分裂において、細胞は「G1 期→S 期→G2 期→M 期」と細胞周期が回転することによって増殖する。この細胞周期の回転を、ある部分でストップさせることが出来れば、細胞増殖が抑制される。細胞周期に関わるターゲットとしては「CD20」や「プロテアソーム」など様々である。プロテアソームとは、不要となったタンパク質の分解を行う酵素複合体のことで、細胞周期にはプロテアソームが大きく関わっている。細胞周期が回転するためにはエンジンが必要であり、このエンジンとしてサイクリンとサイクリン依存性キナーゼ（CDK）が関わっている。サイクリンはサイクリン依存性キナーゼと結合して複合体を形成し、酵素を活

性化する。この複合体が各細胞周期で働くタンパク質をリン酸化することで細胞周期の制御を行う。細胞周期が回転し終わった場合、エンジンとして活躍したサイクリン/CDK の複合体は不要となり、プロテアソームによって分解される。しかし、プロテアソームによってタンパク質を分解する場合、すべてが分解される訳ではないため、分解を行うタンパク質に目印を付ける必要がある。この目印としてユビキチンがある。ユビキチンはユビキチンリガーゼによってタンパク質に結合し、このユビキチンがさらにユビキチン化することでユビキチンが何重にも折り重なった状態となる（ポリユビキチン化）。プロテアソームはこのポリユビキチン化された部分を認識し、分解する。プロテアソームを阻害すると細胞周期の不要となったタンパク質が分解されずに残るため、抗がん作用を発揮することが出来る。このような作用をする薬としてベルケイド®がある。

## 3. 血液疾患（造血器悪性腫瘍）の治療と分子標的薬

### (1) AML, ALL

急性白血病に用いられる分子標的薬では、APL に投与される全トランス型レチノイン酸（ATRA：商品名ベサノイド®）がきわめて優れた薬剤である。以前は AML のなかでも最も治療成績が良くなかった APL が、この薬剤によりほぼ治癒可能な白血病となっており、APL の治療の第一選択薬である。さらに、再発・難治例に対しても、三酸化ヒ素（商品名：トリセノックス®）の併用や幹細胞移植などにより、80% 以上の治癒が得られるようになっている。APL 以外の AML に対しては、シタラビン（Ara-C：商品名キロサイド®）とアントラサイクリン系薬剤の組み合わせによる化学療法により 70～80% の寛解率が得られるようになったが、長期生存率では移植群も含め未だ 30～44% である。つまり寛解到達例の多くが再発



していることを示している。さらに、造血幹細胞移植群では化学療法に比較して、再発率は低いものの移植関連有害事象が高いという問題がある。

2005 年 9 月から、白血病細胞表面の接着分子である CD33 を標的とするモノクローナル抗体に、抗腫瘍抗生物質カリケアマイシンを結合させた新しい分子標的治療薬ゲムツズマブ・オゾガマイシン (GO), 商品名マイロターグ® が日本でも使用できるようになった。CD33 抗体が細胞表面の CD33 受容体に結合することで、カリケアマイシンが白血病細胞内に入り込み効果を発揮する。AML 患者の 90% が CD33 陽性であるため、臨床での効果が大きい期待されていた。しかし、市販後臨床試験がワイス (現ファイザー) により 2004 年に開始され、標準的な化学療法と併用した GO が生存期間の延長を示すか否かが検討された。しかし、化学療法単独群に対し GO 併用群で死亡者が多かったため試験が早期に中止された。また静脈閉塞疾患と呼ばれる重篤な肝臓障害の発生割合が市販後において増加した。このためファイザー社は 2010 年 6 月 21 日、AML 治療剤 GO を米国市

場から自発的に撤去した。日本では再発・難治性の AML で承認されているが市場には残っている。その後、未治療の AML (61 歳以上) に GO を投与して支持療法のみと比較したところ GO で生存期間の延長が得られたとする報告<sup>1)</sup>があり、米国では使用されていないがまだ検討の余地のある薬剤である。

## (2) CML

CML の治療で用いられている分子標的薬には、イマチニブに代表される第 1 世代とニロチニブやダサチニブなどの第 2 世代があり、第 2 世代は第 1 世代を改良したもので、bcr-abl 蛋白 (チロシンキナーゼ) への結合力や選択性が高くなっている。そのため、第 2 世代の方が白血病細胞を速やかに減らす作用が強いとされる。第 2 世代の治療薬は、国内では現在 3 種類あるが、そのなかにはダサチニブの様に bcr-abl 蛋白を標的とするだけでなく、CML の進行に関係する他の蛋白である SRC ファミリーキナーゼ (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPH (エフリン) A2 受容体および PDGF (血小板由来増殖因子)  $\beta$  受容体 (PDGFR $\beta$ ) にも結合する。

表 3 CML 血液学的奏効基準

血液学的奏効 (Hematologic Response : HR)		血液・骨髄検査所見および臨床所見
慢性期 CML	完全 (complete) HR : CHR	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. WBC &lt; 10,000/<math>\mu</math>L</li> <li>2. PLT &lt; 450,000/<math>\mu</math>L</li> <li>3. 末梢血液中で芽球も前骨髄球もなし</li> <li>4. 末梢血液中の骨髄球 + 後骨髄球 = 0%</li> <li>5. 好塩基球 &lt; 5%</li> <li>6. 脾臓および肝臓の腫大なく、髄外病変なし</li> </ol>
進行期 CML (移行期 + 急性期)	完全 (complete) HR : CHR	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. WBC <math>\leq</math> 施設基準値の上限</li> <li>2. 好中球数 <math>\geq</math> 1,000/<math>\mu</math>L</li> <li>3. PLT <math>\geq</math> 100,000/<math>\mu</math>L</li> <li>4. 末梢血液中で芽球も前骨髄球もなし</li> <li>5. 骨髄中の芽球 <math>\leq</math> 5%</li> <li>6. 末梢血液中の骨髄球 + 後骨髄球 &lt; 5%</li> <li>7. 好塩基球 &lt; 20%</li> <li>8. 脾臓および肝臓の腫大なく、髄外病変なし</li> </ol>
	白血病の所見なし: No Evidence of Leukemia (NEL)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. WBC <math>\leq</math> 施設基準値の上限</li> <li>2. 末梢血液中で芽球も前骨髄球もなし</li> <li>3. 骨髄中の芽球 <math>\leq</math> 5%</li> <li>4. 末梢血液中の骨髄球 + 後骨髄球 &lt; 5%</li> <li>5. 好塩基球 &lt; 20%</li> <li>6. 脾臓および肝臓の腫大なく、髄外病変なし</li> </ol>

さらに、ニロチニブは bcr-abl 蛋白のほか、KIT, LCK, EPHA3, EPHA8, DDR1, DDR2, PDGFRB, MAPK11, ZAK を標的として阻害する。

通常、慢性期ではイマチニブ 400 mg/日から経口投与され、血液学的奏効 hematological

response (HR)、細胞遺伝学的奏効 cytogenetic response (CyR) および分子学的奏効 Molecular response (MR) の判断を行い(表 3, 表 4, 表 5)、治療を継続するか、あるいは変更するかを検討する。イマチニブによる 5 年時点の全生存率 overall survival (OS) は 89%、無イベント生存

表 4 第一選択の TKI 阻害薬 治療効果判定 (European LeukemiaNet 2013 年版)

評価時点	効果		
	至適奏効 Optimal	要注意 Warning	不成功 Failure
治療前	指摘なし	高リスク、または CCA/Ph+	指摘なし
3 ヶ月	BCR-ABL1 $\leq 10\%$ , または Ph $\leq 35\%$	BCR-ABL1 $> 10\%$ , または Ph $= 36.95\%$	CHR 未到達または Ph $+ 95\%$
6 ヶ月	BCR-ABL1 $\leq 1\%$ または Ph $= 0\%$	BCR-ABL1 $= 1.10\%$ , または Ph $= 1.35\%$	BCR-ABL1 $> 10\%$ , または Ph $> 35\%$
12 ヶ月	BCR-ABL1 $\leq 0.1\%$	BCR-ABL1 $= 0.1.1\%$	BCR-ABL1 $> 1\%$ , または Ph $> 0\%$ (CCyR 未到達)
その後、どの時点でも	BCR-ABL1 $\leq 0.1\%$	CCA/Ph- (-7 または 7q-)	CHR 喪失, CCyR 喪失, 確定した MMR 喪失*, ABL キナーゼドメインの変異, CCA/Ph+

BCR-ABL1 は BCR-ABL1<sup>IS</sup> で表した値, MMR は BCR-ABL  $\leq 0.1\%$  であり MR<sup>3.0</sup> あるいはそれ以上の効果\* 連続した 2 回の MMR 喪失 (BCR-ABL1  $> 0.1\%$ ) で、そのうち 1 つは BCR-ABL1  $\geq 1\%$ , Ph: Philadelphia

CCA/Ph+: Ph 染色体の付加的染色体異常, CCA/Ph-: Ph 染色体以外の付加的染色体異常

表 5 効果判定基準

細胞遺伝学的奏効 (Cytogenetic Response: CyR)	骨髓有核細胞中の Ph 染色体 (BCR-ABL) 陽性率
細胞遺伝学的大 (major) 奏効: MCyR	0~35%
細胞遺伝学的完全 (complete) 奏効: CCyR	0%
細胞遺伝学的部分 (partial) 奏効: PCyR	1~35%
細胞遺伝学的小 (minor) 奏効: Minor CyR	36~65%
細胞遺伝学的微小 (minimum) 奏効: Mini CyR	66~95%
細胞遺伝学的非 (none) 奏効: No CyR	>95%
分子遺伝学的奏効 (Molecular Response: MR)	BCR-ABL1 遺伝子レベル (RT-PCR 法)
分子遺伝学的大 (major) 奏効: MMR	BCR-ABL1 <sup>IS*2</sup> $\leq 0.1\%$
分子遺伝学的に白血病未検出	
MR <sup>4.0*1</sup>	BCR-ABL1 <sup>IS*2</sup> $\leq 0.01\%$ , または ABL1 遺伝子 cDNA $> 10,000$ コピー中未検出
MR <sup>4.5</sup>	BCR-ABL1 <sup>IS*2</sup> $\leq 0.0032\%$ , または ABL1 遺伝子 cDNA $> 32,000$ コピー中未検出

\*1 ELN2009 では分子遺伝学的完全 (complete) 奏効 (CMR) と定義された奏効レベル

\*2 BCR-ABL1<sup>IS</sup>: 国際指標で補正された値

率 (event free survival: EFS) は 83%, 移行期や急性転化への進行はわずか 7% で, 8 年 OS が 85% (CML 関連死亡は 7% のみ) と良好な成績が示されている<sup>2)</sup>。第 2 世代 TKI であるニロチニブ (300 mg と 400 mg, 1 日 2 回) とダサチニブ (100 mg, 1 日 1 回) をイマチニブ (400 mg, 1 日 1 回) と比較する第 III 相ランダム化比較試験 (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials ENESTnd)<sup>3)</sup>, DASISION (Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naïve CP CML Patients)<sup>4)</sup> では, ニロチニブ, ダサチニブともに長期予後の指標となる Complete CyR (CCyR), major molecular response (MMR) の達成率においてイマチニブより優れていることが明らかとなり, 未治療慢性性 CML に承認された (表 5)。イマチニブで治療を開始するのが一般的であるが, リスク分類 (Sokal スコアなど) で中間/高リスク群では第 2 世代 TKI を最初に投与することが推奨されている。

イマチニブ投与により CMR (complete molecular response) が 2 年間以上持続した 100 例で, イマチニブを中止した STIM (stop imatinib) 試験<sup>5)</sup>の観察期間を延長しデータでは, 60 カ月時点での推定無再発率は 40% であった<sup>6)</sup>。また, 第 2 世代のダサチニブやニロチニブに対するストップ試験も検討されつつある。ただし, TKI 中止については, 再発後に再投与で薬剤に反応して寛解となるとはいえ, いまだ治験の扱いであり積極的に中止を勧めている訳ではない。

### (3) 骨髄異形成症候群 Myelodysplastic syndrome (MDS)

骨髄不全と白血病に移行する可能性を持つという 2 つの側面を持つ疾患で, 白血球, 赤血球, および血小板のいずれか, または全てが減る病気で, 50 歳以上で化学療法あるいは放射線療法を受けた人に発症しやすいとされる。発病者数は年間に 10 万人あたり 3~10 人で, 年齢の

中央値は欧米 (約 70 歳) と比較して若干若年層に多く 64 歳である。高齢者の難治性貧血はこの病気であることが多い。男女比は 1.9:1 で, 生存期間の中央値が 3~5 年程度である。骨髄中の芽球が 5% 未満である不応性貧血と環状鉄芽球を伴う不応性貧血では, 10 年以上の長期生存例もみられる。骨髄中の芽球が 5% 以上の場合には有効な治療がほとんどなく, 輸血や感染に対する G-CSF の投与などの対症療法が行われている。近年, サリドマイドの誘導体であるレナリドマイド (商品名: レブラミド<sup>®</sup>) が 5q- 症候群に劇的な貧血回復効果を示すことが判明し, また, DNA メチル化阻害薬であるアザシチジン (商品名: ビダーザ<sup>®</sup>) が中間リスク群や高リスク群の MDS に有効であることも一般的となった。しかしながら, この 5q- 症候群に対するレナドマイド以外に有効な薬剤がないのが現状である。

### (4) CLL

これまでは病期 (Rai 分類, Binnet 分類) によっては watchful waiting (待機療法) とされていたが, 欧米で発症頻度が日本よりも高いこともあり, かつ治療抵抗性のケースがあることから, 従来の薬剤 (クロラムブシル, シクロホスファミドなど) に加えて分子標的薬との併用療法が行われている。REACH 試験 (Rituximab in the Study of Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia study)<sup>7)</sup> で, 治療歴のある CLL 患者におけるリツキシマブ + フルダラビン + シクロホスファミド併用療法 (FCR 療法) と, フルダラビン + シクロホスファミド併用療法 (FC 療法) の比較により, FCR 療法は, 治療歴のある CLL 患者の結果を改善する重要な治療選択肢であることが示された。さらに, NCCN のガイドライン (2015, Version 2) では, Del(11q) あるいは Del(17q) を伴わない CLL での 1 次治療および再発・難治性 CLL に対する治療レジメンや, Del(11q) あるいは Del(17q) を伴う場合の推奨レジメン (表 6, 7) を提示しており,



日本で承認されていない薬剤のレジメンがあるものの、日本でもこれらのガイドラインに準じて治療が行われている。

表6 Del(11q) あるいは Del(17q) を伴わない CLL の 1 次治療推奨レジメン (NCCN, Verson2, 2015)

◇ 70 歳以上または 70 歳未満で重篤な合併症がある場合
1. Obinutuzumab+ クロランブシル (カテゴリー 1)
2. Ofatumumab+ クロランブシル
3. リツキシマブ+クロランブシル
4. ベンダムスチン±クロランブシル
5. Obinutuzumab (カテゴリー 2b)
6. フルダラビン±リツキシマブ
7. クロランブシル (カテゴリー 2b)
8. リツキシマブ (カテゴリー 3)
9. クラドルビン (カテゴリー 3)
◇ 重大な合併症のない 70 歳未満の場合 (免疫化学療法)
1. FCR <sup>c</sup> (フルダラビン+シクロフォスファミド+リツキシマブ)
2. FR (フルダラビン+リツキシマブ)
3. PCR (ベントスタチン+シクロフォスファミド+リツキシマブ)
4. ベンダムスチン±リツキシマブ)

## (5) ML

ML には大別して Hodgkin リンパ腫と非 Hodgkin リンパ腫があり、標準治療が異なる。Hodgkin リンパ腫には ABVD 療法 (ドキシソルビン, ビンブラスチン, ブレオマイシン, ダカルバジン) が用いられ、5 年全生存率が 70~80% である。

一方、非 Hodgkin リンパ腫では R-CHOP 療法 (リツキシマブ, シクロホスファミド, ドキシソルビン, ビンクリスチン, プレドニゾロン) が標準治療で、60~80% の症例が寛解となり、2 年以上寛解を継続した例では長期生存が期待される。CD20 に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブ導入以前は、CHOP 療法で治療が行われていたが、リツキシマブ併用<sup>8,9)</sup>により 5 年生存率が約 20% 向上した。

2008 年承認の低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する放射線性治療薬イブリツモマブ チウキセタン (商品名: ゼヴァリン<sup>®</sup>) は、リツキサンと同様に B 細胞の CD20 分子をターゲットにした抗体製剤で、抗体とイットリウム 90 という放射性元素を結合させ、B 細胞に細胞単位で放射線を照射することが可能となった。リツキ

表7 Del(11q) あるいは Del(17q) を伴わない治療抵抗性・再発 CLL 推奨レジメン (NCCN, Verson2, 2015)

◇ 70 歳以上または 70 歳未満で重篤な合併症がある場合	◇ 重大な合併症のない 70 歳未満の場合
1. Iburitinib (カテゴリー 1)	1. Iburitinib (カテゴリー 1)
2. Idelalisib ± リツキシマブ	2. Idelalisib ± リツキシマブ
3. 免疫化学療法	3. 免疫化学療法
・低用量 FCR	・ FCR
・低用量 PCR	・ PCR
・ベンダムスチン±リツキシマブ	・ベンダムスチン±リツキシマブ
・高容量メチルプレドニゾロン (HDMP) + リツキシマブ	・フルダラビン+アレムツズマブ
・リツキシマブ+クロランブシル	・ RCHOP (リツキシマブ, シクロフォスファミド, アドリアマイシン, ビンクリスチン)
4. Ofatumumab	・ OFAR (オキサリプラチン, フルダラビン, シタラビン, リツキシマブ)
5. Obinutuzumab	・ Ofatumumab
6. lenalidomide ± リツキシマブ	・ Obinutuzumab
7. アレムツズマブ±リツキシマブ	・ lenalidomide ± リツキシマブ
8. dose dense リツキシマブ (カテゴリー 2b)	・ アレムツズマブ±リツキシマブ
	・ HDMP+リツキシマブ

シマブとの比較試験では、CR（完全奏効）率ゼヴァリン 30% に対してリツキシマブ 16%、全奏効率がゼヴァリン 80% に対してリツキシマブ 56% とゼヴァリンの優位性が示されたが、非常に高価で放射性元素を扱うことから限られた医療機関でしか治療を受けられないことが難点である。

さらに、抗 CCR4 ヒト化モノクローナル抗体であるモガムリチズマブが成人 T 細胞白血病、末梢性 T 細胞リンパ腫および皮膚 T 細胞リンパ腫に、第 2 世代の抗 CD20 抗体であるオファツムマブが 2013 年に承認された。CD30 に対する抗体薬であるゼヴァリン® が、再発・難治性 CD30 陽性 Hodgkin リンパ腫と未分化型大細胞リンパ腫に対して 2014 年に承認された。

## (6) MM

MM は形質細胞ががん化して異常に増殖し、骨や腎臓などの臓器や、免疫系や血液系細胞の機能を障害し、様々な症状を引き起こす疾患である。日本での MM の発症率は人口 10 万人あたり 2 人程度で、悪性腫瘍の 1%、造血器腫瘍の 10% を占めている。発症年齢は 60 歳代がピークであり、高齢者になるにつれて多くなるが、40 歳未満の発症は 1% 程度とされている。種々の合併症を有する高齢者に多く発症するため、化学療法や造血幹細胞移植による治療が困難な場合が多い。表 8 に示すように病期によっては治療を開始せず、定期的な検査のみで経過を見る場合があり（無症候性骨髄腫）、いわゆる CRAB（C：高 Ca 血症、R：腎障害、A：貧血、B：骨病変）を伴う場合を症候性骨髄腫として治療の対象とする。日本骨髄腫研究会（2008 年）

が提唱した治療では、65 歳以下で移植条件を満たす場合には化学療法後に大量療法を行い、自己末梢血幹細胞移植による治療を行う（これにより生存期間の延長が期待できるので、体力があつて臓器合併症がない場合に行われる）。66 歳以上または移植条件を満たさない場合は通常の化学療法を行う。移植適応患者に対する寛解導入療法としては、我が国で薬事承認され、且つ迅速な効果が得られるボルテゾミブ含有レジメンが主体で、VAD（ビンクリスチン、アドリアシン、デキサメサゾン）療法も選択されるが、メルファランを含むレジメンは行わないのが一般的である。移植適応のない場合には、MP（メルファラン、プレドニゾロン）療法、シクロホスファミド（CPM）療法、があり、再発・難治性ではサレドやレブラミドの投与が行われる。

エロツズマブは 95% 以上の MM 細胞上に存在するタンパクである SLAMF7（シグナル伝達リンパ活性化分子ファミリー 7）に対する抗体で、この SLAMF7 と結合することにより抗腫瘍効果を発揮する。また、ナチュラルキラー細胞表面にも SLMAF7 が存在しており、エロツズマブが結合するとナチュラルキラー細胞が活性化し、がんを攻撃するという 2 つのメカニズムにより MM 細胞に抗腫瘍効果を示す。日本では、未治療の MM における Elotuzumab/レナリドミド/低用量デキサメタゾン併用療法の有効性を評価する治験が進行中である。また、再発性・難治性古典的ホジキンリンパ腫患者（ $n=23$ ）に対し、PD-1 免疫チェックポイント阻害薬のニボルマブ（商品名：オプジーボ）を評価する第 1b 相臨床試験結果が 2014 年に発表

表 8 国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）による国際病期分類

	基準	生存期間 中央値
Stage I	$\beta 2\text{MG} < 3.5 \text{ mg/dl}$ かつ $\text{Alb} > 3.5 \text{ g/dl}$	62 か月
Stage II	I でも III でもない場合	45 か月
Stage III	$\beta 2\text{MG} > 5.5 \text{ mg/dl}$	29 か月

された。その結果 87% ( $n=20$ ) の奏効率と 13% ( $n=3$ ) の病勢安定という高い抗腫瘍効果が得られている<sup>10)</sup>。

#### (7) MPN

MPN は CML を除いてその原因は長らく不明であったが、2005 年に真性多血症 (PV)、本態性血相版血症 (ET)、原発性骨髄線維症 (PMF) の 3 疾患で Janus Kinase2 (JAK2) 遺伝子変異が発見され、その後の解析では、PV では 95% 以上の症例に見出されるものの ET と PMF では約半数の症例にしか見出されなかったため MPN に共通の病態すべてを説明しうるものではないことも明らかにされた。さらに MPN では myeloproliferative leukemia virus oncogene (MPL) 遺伝子変異も報告されたが<sup>11,12)</sup>、いずれの遺伝子変異を認めない症例が存在していた。

一方、CARL は、小胞体の分子シャペロンであるカルレティキュリンをコードする遺伝子であり、変異型 CALR を遺伝子導入した細胞株では STAT5 が活性化され、サイトカイン非依存性の細胞増殖が生じることがわかっている。Klampfl ら<sup>13,14)</sup> は 96 例の MPN 患者の CALR 遺伝子の塩基配列を調べたところ、CALR 遺伝子変異の陽性率は、PV (382 例) では 0%、ET (311

例) では 25%、PMF (203 例) では 35% であったことを報告した。CALR 変異は、JAK2 変異や MPL 変異と重複することではなく、JAK2 および MPL 変異とも陰性の ET では 67% に、PMF では 88% に CALR 変異が認められた。CALR 変異陽性例は JAK2 変異陽性例に比べて血栓症のリスクが低く、生存率が高い。以上のことから、MPN の約 8 割から 9 割の症例はこれらの 3 つの遺伝子変異の有無によって診断可能となった。分子標的薬であるルキソリチニブ (商品名：ジャカビ®) は JAK1 および JAK2 に高い選択性のある JAK 阻害剤<sup>15,16,17,18)</sup> で、欧米を中心に行われた COMFORT-I および COMFORT-II 国際共同フェーズ 3 試験<sup>19)</sup> の結果では、ルキソリチニブの投与で、有意に骨髄線維症患者の脾腫の縮小およびプラセボ群と比較して、骨髄線維症に伴う臨床症状を改善することが確認されている。

### 4. 治験中の分子標的薬

#### (1) 急性白血病 AML, ALL

CD33 を標的とする Vadostuximab Talirine (Vt) を、APL を除く 18 歳～65 歳の初発 AML に 7+3 療法に Vt を併用したところ、CR が 9 割以上で、うちほぼ 8 割で (MRD minimal

表 9 治験中の分子標的薬—AML—

薬剤名	対象	相	治療レジメン	効果	標的 (分子)
Vadostuximab Talirine (Vt) <sup>20)</sup>	未治療の 18～65 歳の APL 除く 42 人	Ib	7+3 導入療法 + Vt : day 1,4 10 $\mu$ g/kg から初めて徐々に増量	CRc が <sup>s</sup> 94% そのうち 78% が <sup>s</sup> MRD (-)	CD33
Vadostuximab Talirine (Vt) <sup>21)</sup>	強力治療を望まない 6 歳以上の 49 人 (うち 75 歳以上が <sup>s</sup> 26 人)	I	Azacitadine 75 mg/m <sup>2</sup> $\times$ 7 日 または Decitabine 20 mg/m <sup>2</sup> IV $\times$ 5 日間 + Vt 10 $\mu$ g/kg IV day4 $\times$ 4 週毎	73% で CR+Cri 反応があった 50% が <sup>s</sup> MRD (-)	CD33
Venetoclax (VEN) <sup>22)</sup>	強力治療を望まない 65 歳以上の未治療患者 61 人	I/II	VEN 600～800 mg 1 日 1 回 (II では 600 mg) + LDAC (20 mg/m <sup>2</sup> 10 日間で 4 週毎)	54% で CR + Cri	Bcl-2

AML : acute myelogenous leukemia, CRc : CR + CR with incomplete hematologic recovery, Cri : CR with incomplete hematologic recovery, MRD : minimal residual disease, LDAC : low-dose cytarabine, 7+3 導入療法 : cytarabine 100 mg/m<sup>2</sup>/day 7 日間 + daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>/day 3 日間で 4 週毎繰り返す

表 10 治験中の分子標的薬— ALL —

薬剤名	対象	相	治療レジメン	効果	標的 (分子)
Ponatinib (PON) <sup>23)</sup>	18 歳以上の未治療 Ph 陽性 ALL 58 人	II	Hyper-CVAD+PON 30 mg を 14 日間 (2C 以降は 2~8 日) と MTX+ Ara-c+PON を交替で 4C	CRCCyR : 100%, CMR : 79%	BCR-ABL
Inotuzumab Ozogamicin (INO) <sup>24)</sup>	60 歳以上の未治療 Ph 陰性 B 前駆細胞 ALL 47 人	I, II	MINI HCVD+INO (INO は 6 人目まで 1.3 mg/m <sup>2</sup> , 7~34 人は 1.8 mg/m <sup>2</sup> , 35 人目以降は 1.3 mg/m <sup>2</sup> で 4C), その後 MINI HCVD と MTX+Ara-C 交替で各 2C, 合計 4C)	ORR : 98% Cytogenetic CR : 100%	CD22
Blinatumomab <sup>25)</sup>	18 歳以上の再発・難治性 Ph 陰性 B 前駆細胞 ALL 405 人	III	Blinatumomab 1C 目は 9 µg/day, その後 28 µg/day で 4 週まで投与, 地固めでは 28 µg/day で 4 週間投与。これと研究者が選択した治療を比較	OS, HRQoL の改善	CD3, 19

ALL : acute lymphoblastic leukemia, C : Cycle, CMR : complete molecular response, CCyR : complete cytogenetic response, CyR : cytogenetic response, hyper-CVAD : hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone, MMR : major molecular response, Ph : Philadelphia chromosome. Mini-HCVD : cyclophosphamide (150 mg/m<sup>2</sup>×6), dexamethasone (20 mg), methotrexate (250 mg/m<sup>2</sup>), cytarabine (0.5 g/m<sup>2</sup>×4), ORR : overall response rate, HRQoL : health-related quality of life

residual diseases, 微小残存病変) が陰性となった。また, 強力な治療を望まない 65 歳以上 (約半数が 75 歳以上) の未治療 AML 49 人に, アザシチジンあるいはデシタピン+Vt を投与し, 73% で CR が得られた。さらに bcl-2 を標的とする Venetovclax (VEN) を, 強力治療を希望しない 65 歳以上の AML に対して低用量キロサイドとともに投与したところ, ほぼ半数で CR に近い効果を認めている (表 9)。

ALL では, 未治療の Ph 陽性 ALL に対し, BCR-ABL を標的とする Ponatinib (PON) を, HyperCVAD+PON と MTX+Ara-C+PON のレジメンで交互に投与したところ, 80% で CMR が得られた。CD22 をターゲットとする Inotuzumab Ozogamicin (INO) を未治療 Ph 陰性 B-ALL にミニ HCVD を行い, 全例で細胞遺伝学的寛解を得ている。さらに, CD3 と CD19 両者を標的とする Blinatumomab を再発・難治性 Ph 陰性 ALL 405 例に対し投与量を漸増しながら投与したところ, OS と QOL の改善が見られた (表 10)。

## (2) CML

第 3 世代ともいえるべき bcr-abl 阻害薬である ABL001X2101 を, 少なくとも 2 つ以上の TKI が無効であった CML と Ph 陽性 ALL の 23 人に, マチニブ, ダダサチニブあるいはニロチニブと併用し, 6 か月で 80% の CCyR と 12 か月目で 37.5% の MMR が得られた (表 11)。

## (3) MDS (表 12)

OPN-305 は Toll-like receptor-2 (TLR2) を標的とするモノクローナル抗体で, アザシチジンやデシタピンに不応であった 15 人の MDS に対し, 約 50% で反応があり, 2 人の患者で輸血依非依存となった。高リスク MDS に対する新規分子標的薬を用いた治験では, mIDH2 タンパクをターゲットとする Enasidenib を 1 日 100 mg の経口投与により半数で反応が得られている。また, PD-1 を標的とする Nivolumab を増量して投与したところ, 39 人中 18 人で 1 年後も治療継続中であると報告された (表 12)。

表 11 治験中の分子標的薬— CML —

薬剤名	対象	相	治療レジメン	効果	標的 (分子)
ABL001X2101 <sup>26)</sup>	少なくとも2つ以上のTKIが無効であった、すべての病期のCMLとPh+ALL患者123人	I	Dose Escalation : ABL001 経口1日2回を10, 20, 40, 80, 150, 200 mgと徐々に増量 (nilotinib, imatinib または dasatinib と併用投与) Dose Expansion : ABL001 経口1日2回 CML : 20, 40 mg T315I+CML : 150 mg	6か月でCCyRが80%, 12か月でMMRが37.5%	BCR-ABL

CML : chronic myelogenous leukemia, MMR : major molecular response, CCyR : complete cytogenetic response, Ph+ : Philadelphia chromosome positive, TKI : tyrosine kinase inhibitor

表 12 治験中の分子標的薬— MDS —

薬剤名	対象	相	治療レジメン	効果	標的 (分子)
OPN-305 <sup>27)</sup>	HMA 不応のINT-1リスクの15人のMDS	I/II	5 mg/kg, 4週毎。最大9サイクルで、反応なければazacitidine併用	12人中6人で血液学的な反応あり, うち2人(17%)は非輸血依存	完全ヒト化 anti-CD45 kappa monoclonal antibody to TLR2 (Toll-like receptor-2)
Enasidenib (AG-221) <sup>28)</sup>	高リスクMDS 16人	II	100 mg/日経口, 28日サイクル	50%で反応あり	mIDH2 protein
Nivolumab (Nivo) <sup>29)</sup>	高リスクMDS 39人	II	・ cohort #1 : Nivo 3 mg/kg 第1, 15日で28日ごと ・ cohort #2 : Ipi 3 mg/kg iv 第1日目で21日毎 ・ cohort #3 : Nivo 3 mg/kg iv 第1と15日+Ipi 3 mg/kg iv 第1日 で28日毎。6サイクルで反応なければAzacitidine投与。 ・ cohort #4 : Nivo 3 mg/kg iv 第6, 20日 ・ cohort #5 : Ipi 3 mg/kg iv 第6日 ・ cohort #6 : Nivo 3 mg/kg iv 第6, 20+Ipi 3 mg/kg iv 第6日	治験開始後1年で18人が治療継続中	PD-1
Ipilimumab (Ipi) <sup>29)</sup>	高リスクMDS 39人	II	同上	治験開始後1年で18人が治療継続中	CTLA-4

#### (4) CLL

2015年から2016年にかけて、CLLに承認された薬剤を表13に示す。PI3K inhibitorであるIdelalisibは安全性の問題が発生したため治験休止中であるが、Acalabutinib, およびVenetoclaxは日本ではまだ承認されていない。Obinutuzumab (商品名: アーゼラ®) は2013年に承認された。Venetoclax, Ibrutinibおよび

alemtuzumabでの治験の概要を表14に示した。いずれの薬剤も、単剤あるいは既存の薬剤との併用において、かなりの治療効果が認められており今後の新しいデータに期待がもたれる。

#### (5) ML (表15)

CD20を標的とするobinutuzumabを未治療の



表 13 CLL に対する分子標的薬

薬剤名	適応	標的 (分子)
Idelalisib	治験休止中 (安全性に問題)	PI3K inhibitor
Ibrutinib	CLL/SLL に対し USA と EU で 日本でも R/R の CLL と承認	BTK inhibitor
商品名: イムブルピカ		
Acalabutinib	R/R CLL に有効	BTK inhibitor
Venetoclax	R/R で USA 承認 R/R で EU 承認	BCL-2 inhibitor
Obinutuzumab		CD20 糖鎖改変型タイプ II 抗 CD20 モノクローナル抗体
Ofatumumab	R/R で USA 承認 Ofatumumab+FC が R/R で承認	CD20

SLL : small lymphocytic lymphoma, R/R : relapsed/refractory, FC : fludarabin, cyclophosphamide, MCL : mantle cell lymphoma

表 14 治験中の分子標的薬—CLL—

薬剤名	対象	相	治療レジメン	効果	標的 (分子)
Venetoclax <sup>30)</sup>	49 人の再発・難治性 CLL と SLL	Ib	venetoclax (200~600 mg/日) +rituximab (月 1 回) で 6 か月投与	51% が完全反応, 89% が反応を示し, 80% で PFS が 2 年以上。	BCL-2
ibrutinib <sup>31)</sup>	94 人 CLL/SLL で, うち初回治療が 27 人, 再発・難治性が 67 人	I	ibrutinib 420 mg/日単剤	未治療患者 91%, 再発・難治性患者で 94% 反応あり。	BTK inhibitor
alemtuzumab <sup>32)</sup>	CLL207 で MRD (+) 患者	II	地固めに alemtuzumab 皮下注, 週 3 回, 6 週間投与。	38% で MRD (-) となり, 5 年生存率が 89%。	CD52

SLL (small lymphocytic lymphoma), PFS : progression free survival, MRD : minimal residual disease

表 15 治験中の分子標的薬—ML—

薬剤名	対象	相	治療レジメン	効果	標的 (分子)
Obinutuzumab <sup>33)</sup>	未治療濾胞性リンパ腫 1,202 人と MZL 199 人	III	rituximab+chemotherapy と obinutuzumab+chemotherapy を比較	ORR: obinutuzumab group が 88.5%, Rituximab group が 86.9%。CR 率: 23.8% と 19.5% PR 率: 69.1% と 63.1%	CD20
Brentuximab vedotin <sup>34)</sup>	ASCT 後に進行するリスクが高い 329 人	III	brentuximab vedotin または placebo との比較	PFS: Brentuximab が 43 か月, placebo が 24 か月。	CD30
anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) Tcell <sup>35)</sup>	再発・難治性 DLBCL 51 人	II	KTE-C19	ORR: 76% (historical control 20%。CRs: 47% PRs: 29%	CD19

MZL : marginal zone lymphoma, ORR : overall response rate, CR : complete remission, PR : partial remission, ASCT : Autologous Stem Cell Transplantation, PFS : progression free survival, DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma, PMBCL : primary mediastinal B-cell lymphoma, FL : follicular lymphoma, KTE-C19 : anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy

表 16 治験中の分子標的薬— MM —

薬剤名	対象	相	治療レジメン	効果	標的（分子）
Daratumumab <sup>36)</sup>	再発・難治性 MM 41 人	Ib	(Part 1) DARA 1,200 mg and 1,800 mg SC, DARA-PH20 4 週サイクル, 週 1 回 8 週間, 週 2 回で 16 週間その後週 4 回 DIV (part 2) DARA-PH20 皮下注または DARA (16 mg/kg) 静注。	ORR (全反応率) 27%, 2 例で PR	CD38
Selinexor <sup>37)</sup>	免疫抑制剤抵抗の 48 人の MM と + 抗 CD 38 も無効な 31 人の MM	II	経口 selinexor 80 mg, 28 日 毎 と dexamethasone (dex) 20 mg 週 2 回	ORR (≥PR) 21%, うち 5% が VGPR	XPO1
Venetoclax <sup>38)</sup>	再発・難治性 MM 60 人	I	VEN 単独で 300, 600, 900, 1,200 mg。	ORR が 21%, VGPR が 2 例	BCL-2

濾胞性リンパ腫 1,202 人と marginal zone リンパ腫患者 122 人に対し, obinutuzumab+c 化学療法と rituximab+ 化学療法に振り分けて投与したところ, ORR はそれぞれ 88.5% と 86.9% であったが, CR 率, PR 率ともに Obinutuzumab 群のほうが良好であった。ASCT 後の再発のリスクが高い 329 人に brentuximab vedotin 単剤投与を行い placebo と比較した治験では, PFS が Brentuximab で 43 か月, placebo が 24 か月であり, Brentuximab の有効性が示された。また, CD19 と T 細胞にたいするキメラ抗原 (CAR-T) を, 再発・難治性の DLBCL 51 人に投与により, ORR が 76% (コントロール 20%), CR が 47%, PR が 29% という成績が得られた。

#### (6) MM (表 16)

CD38 をターゲットとする Daratumumab を再発・難治性 MM 41 人に投与し, 全反応率 ORR が 26%, PR が 2 例でみられた。XPO1 がターゲットである Selenexor を 4 種類の免疫抑制薬に不応の MM 患者 48 人と, これに加えて抗 CD38 抗体にも反応しなかった MM 患者 31 人に対し dexamethasone と併用で投与したところ, ORR が 21%, VGPR が 5% であった。また, BCL-2 が標的である Venetoclax を単独で投与し, ORR 21% で PR が 2 例であった。

#### (7) MPN (表 17)

MF は輸血以外に有効な治療がなかったが, JAK2 阻害薬である Ruxolitinib (RUX) が使用されるようになって, 脾腫の縮小や輸血非依存となる例が増えつつある。最新の報告では, 41 人の MF に対し RUX 15 mg の投与により約 3 割の患者で脾腫が 2 分の 1 以下に縮小し, 染色体異常 +8 や Del (20q) が消失した。新しい JAK2 阻害薬である Sotatercept はアクチビン受容体を標的とするが, MF 17 人に皮下注したところ約 4 割の患者で貧血の改善があり輸血非依存となった。

### 5. おわりに

近年, 血液悪性腫瘍に対し, 従来の抗がん薬の代わりに, 免疫抑制薬やモノクローナル抗体薬などを併用する治療が進行しつつある。その理由として, 頻度はそれほど高くはないが二次発癌のリスクを回避する目的と, 有害事象の軽減を目指すためであると理解されている。実際, APL の治療ではレチノイドと亜ヒ酸の併用で, 今までの抗がん薬による治療成績と変わらないほどの結果が得られている。

一方, 2015 年 1 月にアメリカから Precision Medicine (精密医療) という概念が示された。これは, 従来の Personalized Medicine (個別化

表 17 治験中の分子標的薬— MPN —

薬剤名	対象	相	治療レジメン	効果	標的 (分子)
Ruxolitinib (RUX) <sup>39)</sup>	MF 63 人	I/II	・ 血小板 <2 万の場合, RUX 15 mg 経口投与, 1 日 2 回 ・ 血小板 >2 万以上 20 mg で 28 日間で 3 サイクル。4 サイクル以降は AZA 25 mg/m <sup>2</sup> 第 1-5 日を併用 (AZA は 75 mg/m <sup>2</sup> まで増量可能)	CCR 3 人 (+8, 1 人, del 20q, 2 人), 26% で脾腫が 50% 以上縮小	JAK2
Sotatercept (ACE-011) <sup>40)</sup>	PMF 14 人, ET 後の MF 3 人	II	Sotatercept 0.75 または 1 mg/kg 皮下注, 3 週毎	36% で Hb 増加と輸血依存改善	activin receptor type IIA (ActRIIA)
Pacritinib (PAC) <sup>41)</sup>	331 人	III	PAC 200 mg 1 日 2 回, PAC 400 mg 1 日 1 回, RUX 投与の 3 グループで脾臓の縮小 SVR, 輸血依存, 非依存を比較	PAC で SVR ≥35% が 18% RUX では 3% PAC では輸血非依存が約 20% に対し, RUX では 9%	JAK2, FLT3, IRAK1, and CSF1R
NS-018 <sup>42)</sup>	高リスク PMF, PV 後 MF, ET 後 MF の 48 人	I/II	NS-018, 300 mg 経口, 28 日毎繰り返し投与。	6 サイクルまで進行中。おもな grade 3/4 の有害事象は貧血が 21%, 血小板減少が 17%, grade 1・2 は他嘔吐が 21%。	JAK2

PMF: primary myelofibrosis, PV: polycythemia vera, ET: essential thrombocythosis, AZA: azacitidin, SVR: spleen volume reduction), CCR: complete cytogenetic response

治療) が, バイオテクノロジーに基づく患者の個別診断と, 治療に影響を及ぼす環境要因を考慮し, 多くの医療資源の中から個々人に適した治療法を抽出・提供するものであるのに対して, 個人の遺伝子情報などを含む詳細な情報を基にした, より精密な医療と考えると, 個別化医療あるいはゲノム医療をさらに進めた治療といえる。その意味では, 患者個人の詳細な遺伝子検査を集積し, よりその個人に適した薬や治療を行う上で, 分子標的薬の役割がますます重要になると考えられる。

## References

- 1) Sergio Amadori, Stefan Suciu, Dominik Selleslag, Franco Aversa, Gianluca Gaidano, Maurizio Musso, Luciana Annino, Adriano Venditti, Maria Teresa Voso, Carla Mazzone, Domenico Magro, Paolo De Fabritiis, Petra Muus, Giuliana Alimena, Marco Mancini, Anne Hagemeijer, Francesca Paoloni, Marco Vignetti, Paola Fazi, Liv Meert, Safaa Mahmoud Ramadan, Roel Willemze, Theo de Witte, Frédéric Baron: Gemtuzumab Ozogamicin

- Versus Best Supportive Care in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unsuitable for Intensive Chemotherapy: Results of the Randomized Phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. J clin oncol., 34 (9): 972-979, 2016.
- 2) American Society of Hematology: ASH Annual Meeting 2009, Abstract #1126.
  - 3) Kantarjian H, et al.: Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med., 362: 2260-2270, 2010.
  - 4) Baccarani M, et al.: Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European Leukemia Net. J Clin Oncol., 27: 6041-6051, 2009.
  - 5) Mahon FX, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, Legros L, Charbonnier A, Guerci A, Varet B, Etienne G, Reiffers J, Rousselot P: Inter-groupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicenter Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol., 11 (11): 1029-1035, 2010.
  - 6) ASH Annual Meeting 2013, Abstract # 255.
  - 7) Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, Afanasiev BV, Larratt L, Geisler CH, Montillo M, Zyuzgin I,

- Ganly PS, Dartigeas C, Rosta A, Maurer J, Mendila M, Saville MW, Valente N, Wenger MK, Moiseev SI : Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.*, 28(10) : 1756-1765, 2010.
- 8) Fisher RI, et al. : Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.*, 328(14) : 1002-1006 (1iiA), 1993.
- 9) Coiffier B, et al. : CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diff use large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.*, 346(4) : 235-242 (1iiDi/1iiA), 2002.
- 10) Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. : PD-1 blockade with nivolumab in relapsed of refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engle J Med.*, 372(4) : 311-319, 2015.
- 11) Pardanani AD, et al. : MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders : a study of 1182 patients. *Blood.*, 108(10) : 3472-3476, 2006 Nov 15.
- 12) Pikman Y, et al. : MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med.*, 3(7) : e270, 2006 Jul.
- 13) Klampfl T, et al. : Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med.*, 369(25) : 2379-2390, 2013.
- 14) Nangalia J, et al. : Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N Engl J Med.*, 369(25) : 2391-2405, 2013.
- 15) Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaia V, McQuitty M, Hunter DS, et al. : JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med.*, 366(9) : 787-798, 2012.
- 16) Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, Dipersio JF, Catalano JV, Deininger M, et al. : A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med.*, 366(9) : 799-807.
- 17) Tefferi A : Challenges Facing JAK Inhibitor Therapy for Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med.*, 366(9) : 844-846, 2012.
- 18) JAK Inhibitor Ruxolitinib Demonstrates Significant Clinical Benefit in Myelofibrosis. *ASCO Annual Meeting 2011*, Abstract.
- 19) Alessandro M, Vannucchi, Hagop M. Kantarjian, Jean-Jacques Kiladjian, Jason Gotlib, Francisco Cervantes, Ruben A. Mesa, Nicholas J. Sarlis, Wei Peng, Victor Sandor, Prashanth Gopalakrishna, Abdel Hmissi, Viktoriya Stalbovskaia, Vikas Gupta, Claire Harrison, Srdan Verstovsek : A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica*, 100 : 1139-1145, September 2015.
- 20) Harry P. Erba, Moshe Y. Levy, Sumithira Vasu, Anthony S. Stein, Amir T. Fathi, Michael B. Maris, Anjali S. Advani, Stefan Faderl, Scott E. Smith, Brent L. Wood, Roland B. Walter, Jay Yang, William B. Donnellan, Eric J. Feldman, Jenna L. Voellinger, Farhad Ravandi : A Phase 1b Study of Vadastuximab Talirine in Combination with 7+3 Induction Therapy for Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Acute Myeloid Leukemia : Clinical Studies. *ASH Annual Meeting 2016*, Abstract #211.
- 21) Amir T. Fathi, Harry P. Erba, Jeffrey E. Lancet, Eytan M. Stein, Farhad Ravandi, Stefan Faderl, Roland B. Walter P, Anjali S. Advani, Daniel J. DeAngelo, Tibor Kovacsocics, Anand Jillella, Dale Bixby, Moshe Y. Levy, Megan M. O'Meara, Phoenix Ho, Anthony S. Stein : Vadastuximab Talirine Plus Hypomethylating Agents : A Well-Tolerated Regimen with High Remission Rate in Frontline Older Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML). *ASH Annual Meeting 2016*, Abstract #591.
- 22) Andrew Wei, Stephen A. Strickland, Gail J. Roboz, Jing-Zhou Hou, Walter Fiedler, Tara L. Lin, Giovanni Martinelli, Roland B. Walter, Anoop Enjeti, Kaffa Fakouhi, David E. Darden, Martin Dunbar, Ming Zhu, Suresh Agarwal, Ahmed H. Salem, Mack Mabry, John Hayslip : Safety and Efficacy of Venetoclax plus Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naive Patients Aged  $\geq 65$  Years with Acute Myeloid Leukemia. *ASH Annual Meeting 2016*, Abstract #102.
- 23) Koji Sasaki, Elias J. Jabbour, Farhad Ravandi, Naval G. Daver, Naveen Pemmaraju, Deborah A. Thomas, Rita B. Khouri, Musa Yilmaz, Tapan M. Kadia, Nicholas J. Short, Rebecca Garriss, Guillermo Garcia-Manero, Courtney D. DiNardo, Marina Konopleva, Zeev Estrov, Nitin Jain, William G. Wierda, Twilla Victoria Jeanis, RJorge E. Cortes, Susan M. O'Brien, Hagop M. Kantarjian : Phase II Study of the Frontline Hyper-CVAD in Combination with Ponatinib for Patients with Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *ASH Annual Meeting 2016*, Abstract #757.
- 24) Koji Sasaki, Elias J. Jabbour, Susan M. O'Brien, Farhad Ravandi, Deborah A. Thomas, Guillermo Garcia-Manero, Naval Daver, Gautam Borthakur, Nitin Jain, Marina Konopleva, Nicholas J. Short, Naveen Pemmaraju, Yesid Alvarado, Jovitta Jacob, Rebecca Garriss, Philip A. Thompson, Jorge E. Cortes, Hagop M. Kantarjian : Inotuzumab Ozogami-

- cin in Combination with Low-Intensity Chemotherapy (mini-hyper-CVD) As Frontline Therapy for Older Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) : Interim Result of a Phase II Clinical Trial. ASH Annual Meeting 2016, Abstract #588.
- 25) Max S Topp, Zachary Zimmerman, Paul Cannell, Hervé Dombret, Johan Maertens, Andre C. Schuh, Janet Franklin, Kun Nie, Ze Cong : Health-Related Quality of Life (HRQoL) of Blinatumomab Versus Standard of Care (SOC) Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Philadelphia Negative B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in a Randomized, Open-Label Phase 3 Study (TOWER). ASH Annual Meeting 2016, Abstract #222.
- 26) Timothy P. Hughes, Yeow-Tee Goh, Oliver G. Ottmann, Hironobu Minami, Delphine Rea, Fabian Lang, Michael J. Mauro, Daniel J. DeAngelo, Moshe Talpaz, Andreas Hochhaus, Massimo Brecchia, Jorge E. Cortes, Michael C. Heinrich, Jeroen Janssen, Juan-Luis Steegmann, François-Xavier Mahon, Raina Duan, Varsha Iyer, David Hynds, Gary J. Vanasse, Dong-Wook Kim : Expanded Phase 1 Study of ABL001, a Potent, Allosteric Inhibitor of BCR-ABL, Reveals Significant and Durable Responses in Patients with CML-Chronic Phase with Failure of Prior TKI Therapy. ASH Annual Meeting 2016, Abstract #625.
- 27) Guillermo Garcia-Manero, Guillermo Montalban-Bravo, Hui Yang, Yue Wei, Yesid Alvarado, Courtney D. DiNardo, Naval G. Daver, Marina Konopleva, Katherine P. Hearn, Robert Miller, Sarah Arbe-Barnes, Peter Mc Guirk, Tara Kearney, Brian Keogh, Hagop M. Kantarjian, Mary Reilly : A Clinical Study of OPN-305, a Toll-like Receptor 2 (TLR-2) Antibody, in Patients with Lower Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) That Have Received Prior Hypomethylating Agent (HMA) Therapy. ASH Annual Meeting 2016, Abstract #227.
- 28) Eytan M. Stein, Amir T. Fathi, Courtney D. DiNardo, Daniel A. Pollyea, Ronan T. Swords, Gail J. Roboz, Robert Collins, Mikkael A. Sekeres, Richard M. Stone, Eyal C. Attar, Alessandra Tosolini, Qiang Xu, Michael Amatangelo, Ra Gupta, Robert D. Knight, Stéphane De Botton, Martin S. Tallman, Hagop M. Kantarjian : Enasidenib (AG-221), a Potent Oral Inhibitor of Mutant Isocitrate Dehydrogenase 2 (IDH2) Enzyme, Induces Hematologic Responses in Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS). ASH Annual Meeting 2016, Abstract #343.
- 29) Guillermo Garcia-Manero, Naval G. Daver, Guillermo Montalban-Bravo, Elias J. Jabbour, Courtney D. DiNardo, Steven M. Kornblau, Prithviraj Bose, Yesid Alvarado, Maro Ohanian, Gautam Borthakur, Jorge E. Cortes, Kiran Naqvi, Naveen Pemmaraju, Xuelin Huang, Graciela M. Nogueras-Gonzalez, Carlos E. Bueso-Ramos, Yvonne Gasior, Virginia R. Bayer, Sherry Pierce, Hui Yang, Simona Colla Hagop M : Kantarjian Phase II Study Evaluating the Combination of Nivolumab (Nivo) or Ipilimumab (Ipi) with Azacitidine in Pts with Previously Treated or Untreated Myelodysplastic Syndromes (MDS). ASH Annual Meeting 2016, Abstract #344.
- 30) Seymour JF, Ma S, Brander DM, et al. : Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia : a phase 1b study. *Lancet Oncol.*, 2017 Jan 12. doi : 10.1016/S1470-2045 (17) 30012-8. [Epub ahead of print]
- 31) Coutre SE, Furman RR, Flinn IW, et al. : Extended treatment with single-agent ibrutinib at the 420 mg dose leads to durable responses in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Clin Can Research.*, 2017 Jan 10. Doi : 10.1158/1078-0432.CCR-16-1431. [Epub ahead of print]
- 32) Varghese AM, Howard DR, Pocock C, et al. : Eradication of minimal residual disease improves overall and progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia, evidence from NCRN CLL207 : a phase II trial assessing alemtuzumab consolidation. *Br J Haematol.*, 2016 Dec 29. doi : 10.1111/bjh.14342. [Epub ahead of print]
- 33) Marcus RE, Davies AJ, Ando K, et al. : Obinutuzumab-based induction and maintenance prolongs progression-free survival (PFS) in patients with previously untreated follicular lymphoma : primary results of the randomized phase 3 GALLIUM study. ASH Annual Meeting 2016, Abstract #6.
- 34) Moskowitz CH, Nadamane A, Masszi T, et al. : The AETHERA trial : results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of brentuximab vedotin in the treatment of patients at risk of progression following autologous stem cell transplant for Hodgkin lymphoma. ASH annual meeting 2014, Abstract #673.
- 35) Neelapu SS, Locke FL, Bartlett N, et al. : Kte-C19 (anti-CD19 CAR T cells) induces complete remissions in patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) : results from the pivotal phase 2 ZUMA-1. ASH Annual Meeting 2016, Abstract LBA-6.
- 36) Saad Z. Usmani, Hareth Nahi, Maria-Victoria Mateos, M, Henk M. Lokhorst, Ajai Chari, Jonathan L. Kaufman, Philippe Moreau, Albert Oriol, Torben Plesner, Lotfi Benboubker, Peter Hellems, Tara Masterson, Pamela L. Clemens, Tahamtan Ahmadi, Kevin Liu, Jesús F. San-Miguel :



- Open-Label, Multicenter, Dose Escalation Phase 1b Study to Assess the Subcutaneous Delivery of Daratumumab in Patients (pts) with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (PAVO). ASH Annual Meeting 2016, Abstract #1149.
- 37) Dan T. Vogl, David Dingli, R. Frank Cornell, Carol Ann Huff, Sundar Jagannath, Divya Bhutani, Rachid Baz, Ajay K. Nooka, Joshua Richter, Craig E. Cole, Ravi Vij, Andrzej Jakubowiak, Rafat Abonour, Gary J. Schiller, Terri L. Parker, Luciano J. Costa, David Kaminetzky, James Hoffman, Andrew J. Yee, Ajai Chari, David S. Siegel, Rafael Fonseca, Scott Van Wier, Gregory Ahmann, Isel Lopez, Michael Kauffman, Sharon Shacham, Jean-Richard Saint-Martin, Carla Picklesimer, Sharon Friedlander, Cassandra Choe-Juliak, A. Keith Stewart : Selinexor and Low Dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib and Anti-CD38 Ab Refractory Multiple Myeloma (MM) : STORM Study. ASH Annual Meeting 2016, Abstract #491.
- 38) Shaji Kumar, Ravi Vij, Jonathan L. Kaufman, Joseph Mikhael, Thierry Facon, Brigitte Pegourie, Lofti Benboubker, Cristina Gasparetto, Martine Amiot, Philippe Moreau, Stefanie Alzate, Jeremy Ross, Martin Dunbar, Tu Xu, Suresh Agarwal, Joel Levenson, Paulo Maciag, Maria Verdugo, Cyrille Touzeau : Venetoclax Monotherapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma : Safety and Efficacy Results from a Phase I Study. ASH Annual Meeting 2016, Abstract #488.
- 39) Naval Daver, Jorge E. Cortes, Naveen Pemmaraju, Elias J. Jabbour, Prithviraj Bose, Lingsha Zhou, Sherry Pierce, Stephanie Van Derbur, Gautam Borthakur, Zeev Estrov, Guillermo Garcia-Manero, Hagop M. Kantarjian, Srdan Verstovsek : Ruxolitinib (RUX) in Combination with 5-Azacitidine (AZA) As Therapy for Patients (pts) with Myelofibrosis (MF). ASH Annual Meeting 2016, Abstract #4246.
- 40) Prithviraj Bose, Naval Daver, Elias J. Jabbour, Allison Pike, Kate J. Newberry, Lingsha Zhou, Sherry Pierce, Xuemei Wang, Hagop M. Kantarjian, Srdan Verstovsek : Phase-2 Study of Sotatercept (ACE-011) in Myeloproliferative Neoplasm-Associated Myelofibrosis and Anemia. ASH Annual Meeting 2016, Abstract # 478.
- 41) John Mascarenhas, Ronald Hoffman, Moshe Talpaz, Aaron T. Gerds, Brady Stein, Vikas Gupta, Anita Szoke, Mark Drummond, Alexander Pristupa, Tanya Granston, Robert Daly, James P. Dean, Suliman Al-Fayoumi, Jennifer A. Callahan, Jack W. Singer, Jason Gotlib, Catriona Jamieson, Claire Harrison, Ruben Mesa, Srdan Verstovsek : Results of the Persist-2 Phase 3 Study of Pacritinib (PAC) Versus Best Available Therapy (BAT), Including Ruxolitinib (RUX), in Patients (pts) with Myelofibrosis (MF) and Platelet Counts <100,000/ $\mu$ l. ASH Annual Meeting 2016, Abstract #LBA-5.
- 42) Srdan Verstovsek, Moshe Talpaz, Ellen K. Ritchie, Martha Wadleigh, Olatoyosi Odenike, Catriona Jamieson, Brady Stein, Candido E. Rivera, Tomonori Uno, Ruben A. Mesa : Phase 1/2 Study of NS-018, an Oral JAK2 Inhibitor, in Patients with Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis (postPV MF), or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (postET MF). ASH Annual Meeting 2016, Abstract #1936.